

儿童 β 地中海贫血重型合并肝硬化1例病例报道及文献复习

王盈盈*, 于洁[#]

重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤科, 重庆

收稿日期: 2024年3月8日; 录用日期: 2024年4月1日; 发布日期: 2024年4月8日

摘要

报道1例儿童重型 β 地中海贫血合并肝硬化病例, 患者婴儿期确诊为重型 β 地中海贫血, 长期输血治疗, 后诊断为铁过载, 因祛铁治疗不规范8岁多即出现消化道功能障碍、肝硬化, 属于罕见病例。患儿起病年龄小, 本病例报道旨在引发我们对儿童重型地中海贫血铁过载及其规范治疗的再思考和重视。

关键词

儿童, 重型 β 地中海贫血, 铁过载, 肝硬化, 祛铁

A Case of Children β -Thalassemia Major Complicated with Liver Cirrhosis and Literature Review

Yingying Wang*, Jie Yu[#]

Department of Hematology and Oncology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 8th, 2024; accepted: Apr. 1st, 2024; published: Apr. 8th, 2024

Abstract

This study reports a case of β -Thalassemia Major combined with cirrhosis in a child. The patient was diagnosed with β -Thalassemia Major during infancy and was later diagnosed with iron overload after long-term blood transfusion treatment. The child developed digestive tract dysfunction

*第一作者。

[#]通讯作者。

and cirrhosis in 8 years due to non-standard iron chelation. This case is a rare case. The onset age of the patient is young, and this case report aims to provoke further reflection and attention on iron overload and standardized treatment of severe thalassemia in children.

Keywords

Child, β -Thalassemia Major, Iron Overload, Liver Cirrhosis, Iron Chelation

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

地中海贫血(简称地贫)是一组遗传性慢性溶血性疾病,其中 β 地贫是位于11号染色体上编码 β 珠蛋白链的基因发生缺失或突变,进而导致 β 珠蛋白链的产生不足导致红系细胞中过量的、不稳定的 α 珠蛋白四聚体的积累,游离 α 珠蛋白不稳定,产生细胞毒性反应性氧化物和细胞沉淀物,损害前体红细胞的成熟和活力,导致无效红细胞生成和循环红细胞的过早破坏[1]。地贫患者病情严重程度有很大差异,根据是否依赖定期输血,分为输血依赖型地贫(TDT)和非输血依赖型地贫(NTDT)。儿童重型 β 地贫(β -Thalassemia major, β -TM)患者通常在婴儿期出现严重贫血,依赖输血,症状进行性加重,如未及时规律治疗可因贫血、脓毒症和全身器官衰竭、铁过载相关的心力衰竭早期死亡[2]。随着输血治疗的规范及铁螯合剂的应用,地贫患者的生存期得以延长,也使得肝硬化甚至肝癌等少见并发症得以显现[3] [4] [5]。由于地中海贫血属于罕见病,国内外对相关肝硬化及肝癌的队列研究数据缺乏,尤其是儿童患者相关报道更为罕见。重庆地区也是地贫高发区,既往流行病学研究显示 β 地贫的携带率为1.99% [6]。在我们的临床工作中发现一例儿童重型地中海贫血伴有铁过载及肝硬化,特此总结报告其临床特征,同时警示对重型地贫早期规范治疗的重要性。

2. 病例

患儿,男,9岁6月,因确诊 β -TM 8+年,反复呕吐9+月,于2022年10月20日收入重庆医科大学附属儿童医院。患儿出生后10余天血常规即提示贫血,时测Hb 78 g/L,未继续检查。9月龄时因面色苍白及反复感染当地医院就诊,并于2014.01.24行地贫基因检测,结果显示: β 地中海贫血基因存在CD41/42和CD17位点双重杂合缺失,诊断患儿为 β 地中海贫血重型。期间通过检查发现,患儿父母及妹妹都为地中海贫血杂合子携带者。诊断明确之后患儿接受了输血治疗,开始约1 U/月,7岁后2 U/月,输注前血红蛋白(Hb)水平常在70~80 g/L,输注后Hb水平为100~108 g/L。2021年12月(8岁10月)检测到血清铁蛋白(serum ferritin, SF)浓度为16,000 ng/mL,诊断铁过载,开始口服“地拉罗司分散片”祛铁治疗。2022年3月因为脾肿大(当地(安康市中心医院)行脾切除术。

近9+月以来无明显诱因出现反复呕吐伴进行性腹胀,呕吐非喷射性,与进食无明显关系,严重时约7~8次/日,呕吐物为胃内容物,量不多,呕吐时常伴有轻头痛及腹痛,无腹泻,有时乏力。一直无发热、无咳嗽,无肢体活动异常,无呕血便血,精神食欲欠佳。脾切除后呕吐情况无明显减轻或加重。入院后体格检查:体温36.8℃,脉搏82次/min,呼吸16次/min,血压109/63 mmHg,身高130 cm,体重24 kg。面唇欠红润,皮肤及巩膜无黄染,无明显地贫面容,浅表淋巴结不大。呼吸平稳,肺部无干湿啰音;心界不大,心音有力节律整齐,心前区未闻及收缩期和舒张期杂音。腹胀,肝脏肋下11 cm,剑突下12 cm,

质硬, 边缘锐, 表面光滑, 轻叩痛; 左肋下未扪及脾脏(脾脏缺如)。颈阻阴性, 病理征阴性。脊柱四肢无异常, 活动自如; 肢端暖, 无明显脱水。

入院后辅助检查: 血常规: 白细胞计数 11.56×10^9 , 血红蛋白 104 g/L, 血小板计数 526×10^9 。血清铁蛋白 12,091 ng/mL。肝功能: 谷丙转氨酶(ALT) 130 U/L, 谷草转氨酶(AST) 116 U/L, 谷氨酰转肽酶 28 U/L, 胆汁酸 41.8 $\mu\text{mol/L}$, 总蛋白 76.5 g/L, 白蛋白 40.6 g/L, 球蛋白 35.9 g/L, 总胆红素 14.1 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 6.1 $\mu\text{mol/L}$, 间接胆红素 8 $\mu\text{mol/L}$ 。心肌标志物: B 型钠尿肽 106.63 pg/mL。肝炎标志物: 阴性。腹部彩超: ① 肝脏形态失常, 左右叶比例失调, 肝左叶上下径 16.4 cm, 肝左叶前后径 9.1 cm, 肝右锁骨中线肋缘下 7.6 cm, 肝右叶斜径 12.0 cm, 肝实质回声中等; ② 门静脉左支及胆囊位置稍异常; ③脾脏缺如; ④ 胰腺回声增强, 欠均质; ⑤ 未见明显腹腔积液。⑥ 剪切波弹性成像(Shear Wave Elastography, SWE)肝弹力纤维超声测定: 肝脏杨氏模量值为 31 Kpa, 提示肝硬化。电子胃镜: 慢性浅表性胃炎。食道胃底未见明显曲张静脉。全消化道钡餐造影: 未见明显器质性病变。心脏彩超: 无明显异常。心电图: 窦性心律不齐。住院期间患儿反复呕吐, 呕吐物为少许胃内容物或唾液, 地拉罗司口服困难, 祛铁胺持续静脉滴注, 后呕吐有缓解减轻。住院期间评估检查结果如上述。之后针对呕吐问题多学科会诊(Multi-Disciplinary Treatment, MDT): 排除消化道器质性疾病及梗阻、肠系膜上动脉压迫、药物相关性原因等, 诊断: ① β 地中海贫血(重型), ② 肝硬化, ③ 继发性铁过载, ④ 慢性浅表性胃炎, ⑤ 肝功能损害, ⑥ 心肌损害, ⑦ 脾切除术后。考虑患儿呕吐与基础病导致的肝脏肿大硬化、腹胀、铁过载相关。

出院后医嘱当地医院祛铁胺联合地拉罗司治疗。联合祛铁治疗 2 周后随访患儿呕吐症状完全缓解。2023 年 2 月 6 日患儿门诊行核磁共振(MRI)心肝铁含量测定: 肝右叶所选区域的平均 T2*值约 1.2332 ms, 肝脏左叶所选区域的平均 T2*值约 1.8075 ms, 提示肝脏存在铁过载(重度); 室间隔所选区域的平均 T2*值约 4.5055 ms, 提示存在铁过载(重度)。门诊随访铁过载和肝硬化情况如表 1 所示, 肝脏大小较前略有减小, SF 较前逐渐下降, 肝纤维化弹性测定结果最后一次随访较初次硬化程度有减轻。目前祛铁治疗对肝脏、心脏铁过载逆转情况在门诊继续随访评估中。

Table 1. Follow up results of serum ferritin and abdominal ultrasound in patients after discharge

表 1. 患儿出院后随访血清铁蛋白及腹部彩超结果

日期	SF (ng/ml)	肝大: 右锁骨中线肋缘下/右叶斜径/ 左叶上下径/左叶前后径(cm)	肝纤维化弹性测定 (Kpa)
2022.10	6882.2	7.6/12.0/16.4/9.1	31
2023.02	5863	5.2/11.6/15.7/9.2	32.8
2023.08	4584	5.9/11.3/16.0/9.2	28.9

3. 讨论

本例患者为 β -TM, 在比较规律输血过程中出现以呕吐为主要就诊症状, 导致患儿呕吐的主要原因是铁过载及肝硬化。患儿学龄期即出现肝硬化, 起病年龄小, 引发我们对重型地中海贫血铁过载及其规范治疗的再思考和重视。

地中海贫血患者发生铁过载机制复杂, 目前已知有 3 条来源途径。首先 TDT 患者因长期输血导致血浆内铁水平过高; 其次疾病本身无效造血导致慢性溶血; 另外长期贫血导致骨髓代偿性造血增生, 释放出信号抑制肝细胞分泌铁调素, 使肠道铁吸收较常人增加 3~4 倍[7] [8]。机体铁来源过多而缺乏铁排泄的有效途径, 导致 TDT 患者铁过载及相关脏器受损。根据已有的研究和指南建议, 当血清铁蛋白 > 1000

ng/ml 时即应开始祛铁治疗[9], 可以避免铁过载导致的器官损害, 提高患者的生存及质量。而本例患儿只注重了较规律的长期输血, 未能及早规范祛铁治疗, 致使发生了严重铁过载以及肝硬化结局。

本文病例以呕吐起病, 考虑与铁过载及肝硬化有关。国外一项关于癌症化疗相关恶心呕吐与血清铁水平升高的相关性研究显示, 致吐风险随着体内铁水平的增加而升高; 过量的铁通过催化反应性自由基生成, 对细胞和组织中具有高度细胞毒性作用, 产生各种症状, 如恶心、呕吐、腹泻、肝损伤、心脏疾病、胃肠炎和代谢性酸中毒等[10]。肝脏在人体铁代谢中发挥着至关重要的作用, 希腊一项大型队列研究显示: 肝脏疾病是 TDT 患者的第二位常见死亡原因[11]。铁过载时, 肝脏是首要靶器官, 大约 90% 以上过量的铁沉积在肝脏细胞, 导致肝细胞损伤。肝铁过载还会影响免疫功能, 肝脏作为体内最大的网状内皮系统, 含有最多的枯否细胞(巨噬细胞), 过量的铁会诱导巨噬细胞分泌促炎细胞因子, 如肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白介素-12 (IL-12)。过量的细胞内铁蛋白还会刺激肝细胞分化为促炎状态, 与肝内的肝星状细胞、内皮细胞和淋巴细胞形成慢性炎症, 形成肝硬化[12] [13] [14]。另外, 研究还显示[15], 过量的铁分子参与 Fenton 反应并导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)累积, 脂质过氧化导致肝细胞线粒体及溶酶体受损, 导致肝细胞坏死和凋亡, 最终导致肝纤维化, 进一步发展将导致肝癌发生。由于铁诱导的慢性炎症通常活性非常低, 肝脏转氨酶水平可能仅略有升高, 但临床仍然会导致进行性纤维化[16] [17], 与本文报道的患者一样, 肝功能损害尚不严重, 临床已经发生肝硬化。另外, 重型地贫患者长期反复输血, 经输血传播肝炎病毒感染的风险较高, 肝炎病毒和铁可以相互作用, 加重肝硬化进程和肝癌形成[18]。

铁过载目前最常用的评估方法有血清铁蛋白、肝活组织检查、磁共振成像及弹性成像技术。SF 是目前最常用的间接评估体内铁超载的指标, 能较好地反映体内铁储备情况, 而且简单易行; 但一些研究发现 SF 与肝脏铁过载关系甚微或呈非线性相关, 且作为一种炎性反应蛋白, SF 水平易受急慢性炎症、感染、恶性肿瘤、结缔组织病等影响, 故不推荐其单独用作肝脏铁过载的评估及治疗中监测, 尤其是对严重铁过载患者[19] [20]。另一种评估输血患者铁过载的方法是肝活组织检查, 也是诊断肝硬化的金标准, 因为是有创检查, 临床实施的依从性相对受到限制。近年来随着核磁共振技术在临床的广泛开展, 应用 MRI T2 和 T2* 信号强度弛豫时间来反应脏器铁沉积严重程度得以在临床实施; 研究显示, MRI T2* 与高肝铁浓度(Liver iron concentration, LIC)检测存在相关性[21] [22] [23], 据此, 它很大程度上取代了肝组织活检, 成为评估和监测肝脏 LIC 的常用方法, 尤其适用于有肝组织检查禁忌证的患者; 该技术还可以监测如心脏、胰腺、脾脏等铁负荷水平, 进而评估差异性器官铁沉积[24]。本例患儿通过核磁共振技术显示其肝脏和心脏都有重度铁过载, 与其临床 SF 的高水平一致, 与其肝硬化的结果密切相关。本例患儿的肝硬化是通过 SWE 肝弹力纤维超声测定而诊断, 杨氏模量值高达 31 Kpa, 该项超声弹性成像技术为近年来肝硬化无创诊断的一项新技术, 是诊断 TDT 患者肝铁过载的可靠工具, 特别是 TDT 患者的中重度铁过载[19] [25]。

目前铁过载导致肝硬化尚无特异性治疗, 主要治疗是针对铁过载的去铁治疗, 减少循环中铁的继续吸收以及祛除组织器官过量的铁沉积, 早期有效的祛铁治疗可在一定程度上逆转肝纤维化[26]。目前临床上祛铁治疗方法主要是铁螯合剂的应用, 可应用的铁螯合剂主要有去铁胺(deferoxamine, DFO)、去铁酮(deferiprone, DFP)、地拉罗司(deferasirox, DFX)。有研究报道[27] DFO 可能比 DFP 更有效减轻肝脏铁过载, DFO 联合 DFP 在降低心脏和肝脏铁含量方面有较好的效果。Deugnier [28]等人通过一项 219 人的队列研究 DFX 对肝脏的影响, 结果表明: 通过持续至少 3 年的去铁治疗, DFX 可有效逆转或稳定 83% 的患者的肝纤维化。本例患儿通过 8 月的去铁治疗, SF 有明显下降, 肝硬化程度较前有所减轻, 还需继续去铁治疗和动态监测。

总之, 由于规范输血、祛铁治疗、异基因造血干细胞移植技术的应用, 重型地贫患者的生存和生活质量都得到显著改善, 接近健康人群的寿命水平。而本例患儿虽有早期开始输血, 但未及时监测铁过载

和祛铁治疗, 以至于年龄较小就已出现肝脏及心脏重度铁沉积, 甚至并发肝硬化。本病例足以说明和警示: 重型地贫患者在输血治疗过程中, 需要动态监测铁过载状态, 及时规范祛铁治疗, 避免铁过载所致的器官铁沉积和损害。

参考文献

- [1] Taher, A.T., Musallam, K.M. and Cappellini, M.D. (2021) β -Thalassemias. *The New England Journal of Medicine*, **384**, 727-743. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2021838>
- [2] Taher, A.T., Weatherall, D.J. and Cappellini, M.D. (2018) Thalassaemia. *The Lancet*, **391**, 155-167. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31822-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31822-6)
- [3] Moukhaider, H.M., Halawi, R., Cappellini, M.D. and Taher, A.T. (2017) Hepatocellular Carcinoma as an Emerging Morbidity in the Thalassemia Syndromes: A Comprehensive Review. *Cancer*, **123**, 751-758. <https://doi.org/10.1002/cncr.30462>
- [4] Borgna-Pignatti, C., Vergine, G., Lombardo, T., et al. (2004) Hepatocellular Carcinoma in the Thalassaemia Syndromes. *British Journal of Haematology*, **124**, 114-117. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04732.x>
- [5] Borgna-Pignatti, C., Garani, M.C., Forni, G.L., et al. (2014) Hepatocellular Carcinoma in Thalassaemia: An Update of the Italian Registry. *British Journal of Haematology*, **167**, 121-126. <https://doi.org/10.1111/bjh.13009>
- [6] Yao, X.Y., Yu, J., Chen, S.P., et al. (2013) Prevalence and Genetic Analysis of α -Thalassemia and β -Thalassemia in Chongqing Area of China. *Gene*, **532**, 120-124. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.09.031>
- [7] Nemeth, E. and Ganz, T. (2023) Hcpidin and Iron in Health and Disease. *Annual Review of Medicine*, **74**, 261-277. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-043021-032816>
- [8] Camaschella, C., Nai, A. and Silvestri, L. (2020) Iron Metabolism and Iron Disorders Revisited in the Hcpidin Era. *Haematologica*, **105**, 260-272. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.232124>
- [9] 中华医学会血液学分会/中国医师协会血液科医师分会. 铁过载诊断与治疗的中国专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(8): 572-574.
- [10] Miya, T., Kondo, H. and Gemma, A. (2018) Serum Iron Levels Increased by Cancer Chemotherapy Correlate the Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *International Journal of Clinical Oncology*, **23**, 1196-1200. <https://doi.org/10.1007/s10147-018-1321-4>
- [11] Voskaridou, E., Ladis, V., Kattamis, A., et al. (2012) A National Registry of Haemoglobinopathies in Greece: Deducted Demographics, Trends in Mortality and Affected Births. *Annals of Hematology*, **91**, 1451-1458. <https://doi.org/10.1007/s00277-012-1465-7>
- [12] Sindrilariu, A., Peters, T., Wieschalka, S., et al. (2011) An Unrestrained Proinflammatory M1 Macrophage Population Induced by Iron Impairs Wound Healing in Humans and Mice. *Journal of Clinical Investigation*, **121**, 985-997. <https://doi.org/10.1172/JCI44490>
- [13] Ruddell, R.G., Hoang-Le, D., Barwood, J.M., et al. (2009) Ferritin Functions as a Proinflammatory Cytokine via Iron-Independent Protein Kinase C Zeta/Nuclear Factor KappaB-Regulated Signaling in Rat Hepatic Stellate Cells. *Hepatology*, **49**, 887-900. <https://doi.org/10.1002/hep.22716>
- [14] Leone, V., Ali, A., Weber, A., Tschaharganeh, D.F. and Heikenwalder, M. (2021) Liver Inflammation and Hepatobiliary Cancers. *Trends Cancer*, **7**, 606-623. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2021.01.012>
- [15] Dixon, S.J. and Stockwell, B.R. (2014) The Role of Iron and Reactive Oxygen Species in Cell Death. *Nature Chemical Biology*, **10**, 9-17. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1416>
- [16] Poli, G. (2000) Pathogenesis of Liver Fibrosis: Role of Oxidative Stress. *Molecular Aspects of Medicine*, **21**, 49-98. [https://doi.org/10.1016/S0098-2997\(00\)00004-2](https://doi.org/10.1016/S0098-2997(00)00004-2)
- [17] Turlin, B., Juguot, F., Moirand, R., et al. (1995) Increased Liver Iron Stores in Patients with Hepatocellular Carcinoma Developed on a Noncirrhotic Liver. *Hepatology*, **22**, 446-450. <https://doi.org/10.1002/hep.1840220212>
- [18] Zanella, S., Garani, M.C. and Borgna-Pignatti, C. (2016) Malignancies and Thalassemia: A Review of the Literature. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1368**, 140-148. <https://doi.org/10.1111/nyas.13005>
- [19] Pipaliya, N., Solanke, D., Parikh, P., et al. (2017) Comparison of Tissue Elastography with Magnetic Resonance Imaging T2* and Serum Ferritin Quantification in Detecting Liver Iron Overload in Patients with Thalassemia Major. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **15**, 292-298.E1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.08.046>
- [20] Tsitsikas, D.A., Nzouakou, R., Ameen, V., Sirigreddy, B. and Amos, R.J. (2014) Comparison of Serial Serum Ferritin Measurements and Liver Iron Concentration Assessed by MRI in Adult Transfused Patients with Sick Cell Disease. *European Journal of Haematology*, **92**, 164-167. <https://doi.org/10.1111/ejh.12230>

-
- [21] 张倩, 侯波, 王璐, 等. 磁共振成像技术定量检测铁过载的临床意义[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(44): 3506-3509.
- [22] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 中国输血依赖型 β 地中海贫血诊断与治疗指南(2022 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(11): 889-896.
- [23] Farmakis, D., Porter, J., Taher, A., Domenica Cappellini, M., Angastiniotis, M. and Eleftheriou, A. (2022) 2021 Thalassemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent Thalassemia. *Hemaphere*, **6**, E732. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000732>
- [24] Kontoghiorghes, G.J. (2023) Iron Load Toxicity in Medicine: From Molecular and Cellular Aspects to Clinical Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 12928. <https://doi.org/10.3390/ijms241612928>
- [25] Parakh, N. and Chandra, J. (2022) Correlation of Transient Elastography with MRI T2* and Serum Ferritin Levels in Children with Transfusion-Dependent Thalassemia. *Indian Pediatrics*, **59**, 929-932. <https://doi.org/10.1007/s13312-022-2665-4>
- [26] Bacon, B.R., Adams, P.C., Kowdley, K.V., Powell, L.W., Tavill, A.S. and American Association for the Study of Liver Diseases (2011) Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, **54**, 328-343. <https://doi.org/10.1002/hep.24330>
- [27] Pepe, A., Meloni, A., Rossi, G., *et al.* (2013) Cardiac and Hepatic Iron and Ejection Fraction in Thalassemia Major: Multicentre Prospective Comparison of Combined Deferiprone and Deferoxamine Therapy against Deferiprone or Deferoxamine Monotherapy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, **15**, 1. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-1>
- [28] Deugnier, Y., Turlin, B., Ropert, M., *et al.* (2011) Improvement in Liver Pathology of Patients with β -Thalassemia Treated with Deferasirox for at Least 3 Years [Published Correction Appears in Gastroenterology. 2012 Jan; 142(1): 186]. *Gastroenterology*, **141**, 1202-1211.E12113. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.065>